

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets⁴ : A61K 47/00	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 85/ 04106 (43) Date de publication internationale: 26 septembre 1985 (26.09.85)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR85/00050 (22) Date de dépôt international: 12 mars 1985 (12.03.85) (31) Numéro de la demande prioritaire: 1279/84 (32) Date de priorité: 14 mars 1984 (14.03.84) (33) Pays de priorité: CH (71)(72) Déposant et inventeur: CORBIERE, Jérôme [FR/FR]; 17, rue Cortambert, F-75016 Paris (FR). (74) Mandataire: BURTIN, Jean-François; 5 bis, rue Parmentier, F-92200 Neuilly s/Seine (FR). (81) Etats désignés: AT (brevet européen), AU, BE (brevet européen), CF (brevet OAPI), CG (brevet OAPI), CH (brevet européen), CM (brevet OAPI), DE (brevet européen), FR (brevet européen), GA (brevet OAPI), GB (brevet européen), HU, JP, KR, LU (brevet euro-		péen), ML (brevet OAPI), MR (brevet OAPI), NL (brevet européen), NO, SE (brevet européen), SN (brevet OAPI), SU, TD (brevet OAPI), TG (brevet OAPI), US. Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: PROCESS FOR SOLUBILIZING ACTIVE PRINCIPLES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THUS OBTAINED (54) Titre: PPOCEDE DE SOLUBILISATION DE PRINCIPES ACTIFS ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES AINSI OBTENUES (57) Abstract New process for the solubilization of hydrophobe organic molecules and particularly pharmaceutical active principles in an aqueous phase. Said process comprises the dissolution of the hydrophobe substance in one or a plurality of polymers having a high molecular weight and the addition to the solution of an aqueous solution of which the pH has been set. The resulting aqueous solutions are used for the preparation of drugs for the parental, digestive, mucous or transcutaneous administration. (57) Abrégé L'invention a pour objet un nouveau procédé de solubilisation des molécules organiques hydrophobes et notamment des principes actifs pharmaceutiques dans une phase aqueuse. Ce procédé consiste en ce que l'on dissout la substance hydrophobe dans un ou plusieurs polymères de poids moléculaire élevé puis ajoute à la solution, une solution aqueuse dont le pH a été fixé. Les solutions aqueuses en résultant servent à la préparation de médicaments pour administration parentérale, digestive, muqueuse ou transcutanée.		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GA	Gabon	MR	Mauritanie
AU	Australie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BB	Barbade	HU	Hongrie	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	IT	Italie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	JP	Japon	RO	Roumanie
BR	Brésil	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République Centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CH	Suisse	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CM	Cameroun	LU	Luxembourg	TD	Tchad
DE	Allemagne, République fédérale d'	MC	Monaco	TG	Togo
DK	Danemark	MG	Madagascar	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	ML	Mali		
FR	France				

1

Procédé de solubilisation de principes actifs et
compositions pharmaceutiques ainsi obtenues

La présente invention concerne une nouvelle méthode pour rendre les produits organiques et notamment les principes actifs pharmaceutiques solubles dans l'eau ou pour accroître leur solubilité dans des milieux aqueux.

En effet les travaux antérieurs de Mack "J. Pharm Sci 52, 694 (1963)", de Swarbrick " J. Pharm Sci 54, 1229 (1965)" et de N.E. Webb (Bull Parenteral Drug Assoc. 30 180 (1976)" ont souligné l'importance du problème pharmaceutique posé par l'emploi des substances hydrophobes et par la difficulté de les rendre apparemment soluble dans l'eau.

Le procédé de solubilisation que ces auteurs ont employé, utilise en général la formation de micelles ou le recours à des solvants mixtes dans lequel le principe actif est susceptible de se dissoudre.

Le problème se pose en effet d'une manière plus aiguë pour les composés hydrophobes qu'il n'est pas possible d'amener sous une forme ionisable soit un sel d'acide soit un sel de base.

En outre certains dérivés ionisables sont très facilement hydrolysables (sels de bases ou d'acides faibles) ou présentent un pH incompatible avec l'administration parentérale (solution très acides ou très alcalines).

2

C'est pourquoi Swarbrick a décrit une méthode générale de mise en solution dans un système aqueux qui consiste à disperser le principe actif sous forme de micelles à l'aide d'agents tensio-actifs ioniques ou non-ioniques. Ce système comporte néanmoins deux inconvénients majeurs. D'une part le principe actif est susceptible d'une altération ou d'une hydrolyse plus rapide que dans les systèmes où il est insoluble. D'autre part le principe actif perd une partie de son activité biologique soit par modification de son absorption digestive soit parce que les micelles portent une charge électrique qui modifie leur capacité de liaison au site récepteur.

C'est ainsi par exemple que les antibactériens phénoliques perdent leur activité par suite d'une interaction avec les agents tensio-actifs anioniques.

C'est pourquoi, si le système de formation de micelles permet de rendre soluble dans l'eau des composés hydrophobes, il ne résout pas le problème pharmaceutique général d'administration d'un produit soluble dont l'activité, la stabilité ou la pénétration dans l'organisme est maintenue ou même améliorée par rapport à la forme insoluble.

Plus récemment, le travail de Webb a montré la difficulté de réaliser une forme aqueuse injectable d'un composé insoluble dans l'eau, la Métiapine. La formation de cristallisations dans les formules propylène glycol/eau ou éthanol/eau, l'apparition de thrombi causée par l'injection de solution de principe actif dans de l'acide acétique rendu isotonique par du mannitol ont rendu nécessaire l'utilisation d'un autre milieu pour rendre cette molécule non ionisable, soluble dans l'eau.

Cet autre milieu consiste à dissoudre le principe actif dans un acide gras insaturé et à émulsionner cette solution lipidique dans l'eau par addition d'un agent tensio-actif non ionique. La solution qui en résulte est limpide, peut avoir un pH ajusté aux valeurs physiologiques et peut être stérilisé par filtration sur filtre stérilisant.

Cette solution provoque à l'injection l'apparition de zones hémorragiques et de plages colorées. L'analyse de ces zones à l'autopsie a mis en évidence l'existence de zones de nécrose dans les fibres musculaires et de formation de granulome dans les cellules géantes.

L'auteur a conclu que l'emploi d'un tel système solubilisant augmentait la possibilité d'irritation causée par le principe actif, en raison d'une plus grande diffusion de la solution au point d'injection par suite de la présence d'un agent tensio-actif.

Une étude semblable effectuée avec de la Terfenadine a montré la nécessité d'ajouter une quantité importante d'agent tensio-actif non ionique pour maintenir une solution claire. Elle a montré en outre les limites de concentration d'un principe actif dans de telles solutions.

C'est pourquoi ce type de dispersion huile dans l'eau n'a pas permis davantage de résoudre le problème technique de la réalisation de formes pharmaceutiques aqueuses.

Un autre exemple de réalisation de forme soluble est celui décrit par J.Gessing et P.J.Toumlin (British J. of Anaesthesia 89 (1977) 954). Le principe actif a été mis en solution dans une émulsion lipidique (Intralipid) à 20 p. cent. Les auteurs ont constaté avec étonnement qu'avec cette nouvelle solution les quantités de principe actif nécessaires pour obtenir le même degré de sédation lors d'anesthésie médullaire, devaient être doublées (8 mg 6 au lieu de 4 mg 92 pour une solution aqueuse).

Les auteurs en concluent qu'il devait s'agir d'une interaction avec la pharmacocinétique du Diazepam.

Finalement on peut estimer que le problème de la solubilisation de principes actifs dans un milieu aqueux présente deux facettes :

- Une facette physico-chimique :

la solution doit être stable, à un pH compatible avec l'injection ou l'administration et le principe actif ne doit pas être dégradé par la mise en solution.

- Une facette biologique :

la solution doit conserver toute l'activité pharmacologique ou clinique du principe actif et ne pas modifier les caractéristiques d'absorption ou de pharmacocinétiques dans un sens défavorable.

C'est pourquoi la méthode de solubilisation, objet de la présente demande de brevet, apporte une solution nouvelle et inattendue au problème déjà posé depuis de nombreuses années et non encore résolu.

Il s'agit d'une méthode par co-solvant dans lequel la substance médicamenteuse est dispersée dans un ou plusieurs polymères d'éthylène glycol de poids moléculaire peu élevé en dehors de toute addition d'eau puis la pseudo-solution résultante est mêlée à un milieu aqueux de pH déterminé.

Ce milieu aqueux de pH déterminé est de préférence une solution d'un tampon dont la valeur du pH est déterminé en fonction des caractéristiques physico-chimiques de la molécule de principe actif.

On peut estimer que la dispersion du principe actif dans le polyéthylène glycol de haut poids moléculaire amène la formation de particules micellaires où chaque molécule de principe actif est protégée chimiquement par les molécules de polyéthylène glycol et qu'ainsi les fonctions chimiques réactives du principe actif sont bloquées.

Il en résulte que le principe actif est à l'abri des effets de l'hydrolyse ou de l'auto-oxydation.

L'invention s'applique particulièrement au problème de la solubilisation de molécules aisément hydrolysables ou oxydables comme par exemples des N-acyl Indoles comme l'Indométacine, la Cinnmétacine, l'Acémétacine, la nicamétacine ou la sérémétacine. Les composés présentent une fonction N-acyle particulièrement labile et l'hydrolyse de ce groupement en milieu neutre ou faiblement basique entraîne la perte de l'activité, comme c'est le cas dans la plupart des opérations de salification avec une base forte.

L'invention s'applique également à la réalisation de milieux aqueux dans lesquels la concentration de principe actif est élevée ou de milieux aqueux présentant un petit volume.

Dans un mode d'exécution préféré l'invention peut être définie en ce que le principe actif est dissout au préalable dans un ou plusieurs polyéthylène glycols de haut poids moléculaire compris entre 300 et 700 comme par exemple le polyéthylène glycol 400 ou le polyéthylène glycol 600 puis d'ajouter la phase aqueuse dont le pH est ajusté.

La phase organique peut être additionnée d'agents de conservation, de stabilisation, d'agents aromatiques, de colorants, d'agents de sapidité.

La phase aqueuse renferme outre l'agent déterminant le pH, des sels minéraux, des agents de conservation ou des principes actifs complémentaires solubles dans l'eau.

Parmi les agents de conservation solubles ou miscibles à la phase organique, on pourra citer les p. hydroxybenzoate de méthyle ou de propyle, le gallate d'isopropyle ou le terbutyl p.-hydroxy anisole.

Parmi les sels minéraux que l'on ajoute à la phase aqueuse, on pourra citer ceux nécessaires pour assurer l'isotonie de la solution aqueuse comme par exemple le chlorure de sodium ou le chlorure de lithium.

7

L'agent déterminant le pH est de préférence un système tampon comme par exemple le mélange phosphate monosodique phosphate disodique, le mélange acide borique - borate de sodium ou le mélange acide acétique - acetate de sodium. Le choix d'un tel système dépend essentiellement de la nature du principe actif et de sa voie d'administration. L'administration par voie digestive permet d'administrer des solutés dont le pH est compris entre 4,5 et 8.

L'administration par voie parentérale permet l'utilisation de solutés dont le pH est compris entre 5,5 et 7,5.

L'administration par voie muqueuse ou transdermique nécessite des pH compris entre 5,5 et 7,0.

Le choix du système tampon est conditionné par la compatibilité et l'efficacité de la voie d'administration.

La nature du produit organique hydrophobe incorporé à de telles préparations est extrêmement extensive. Il peut s'agir d'un stéroïde comme les composés hormonaux (Estradiol, Estrone, Testostérone, Propionate de Testostérone, Acétate de Noréthynodiol, Acétate de Trenbolone, Ethynyl Estradiol). Il peut s'agir d'agents antalgiques comme le Paracétamol, le Bénorylate, la Glafénine, la Floctafénine, la Nicafénine ou l'Anthrafénine. Il peut s'agir d'agents anti-inflammatoires comme le Piroxicam, l'oxicam, le Ténoxicam, l'Ibuprofène, le Flurbiprofène, l'acide tiaprofénique ou le Diflunisal.

Il peut s'agir d'agents uricosuriques comme l'Allopurinol, la Benzbromarone ou la Bromarone.

Il peut s'agir d'agents cardio-vasculaires comme la Khelline, l'Amiodarone, l'Amrinone, ou l'Erythrite pentanitrate.

Il peut s'agir d'agents diurétiques comme le Chlorothiazide, le Cyclothiazide, l'Acide Ethacrynique ou le Triamtérène.

Il peut s'agir d'agents antibactériens comme les Sulfamides, le Triméthoprím, les Pénicillines semi-synthétiques, les Macrolides estérifiés ou salifiés comme le Dipropionate d'Erythromycine ou de Josamycine, la Phosphonomycine, les Tétracyclines, les Enniatines, les Rifampicines ou les Céphalosporines.

Il peut s'agir d'agents hypnotiques ou anti-épileptiques comme les Barbituriques, les Urées, ou les Oxazolidones.

Il peut s'agir de médicaments anti-dépresseurs comme l'Imipramine, la Clomipramine, la des-methylchlorimipramine, la Miansérine ou l'Amineptine.

Il peut s'agir de composés neuroleptiques comme l'Haloperidol, la Dompéridone, la Chlorprométhazine, le Métoclopramide, le Sulpiride, le Diazépam, le Lorazépam, le Bromazépam ou le Nitrazépam.

Il peut s'agir d'agents anti-fongiques ou anti-Trichomonas comme le Ternidazole, le Secnidazole, le Miconazole, l'Econazole ou le Clotrimazole.

Il peut encore s'agir d'agents anti-viraux comme l'Iodo désoxy uridine ou la Citarabine ou d'agents anti-mitotiques comme le Ftorafur ou le Carmofur.

La concentration en principe actif dans de telles préparations s'échelonne entre 0,1 et 25 p. cent et de préférence entre 1 et 10 p. cent.

L'invention concerne encore spécifiquement un procédé de réalisation de formes pharmaceutiques aqueuses destinées à l'usage externe comme par exemple les gouttes nasales ou auriculaires ou les collyres caractérisé en ce que le principe actif est dissous dans un polyéthylène glycol de poids moléculaire compris entre 300 et 700, additionné ou non de polyéthylène glycol de haut poids moléculaire, puis dispersé dans une solution aqueuse dont le pH est fixé. La solution résultante peut être répartie en doses unitaires ou lyophilisées de manière à pouvoir être remise en solution au moment de l'emploi.

Le principe actif peut également être seulement dissous dans le polyéthylène glycol de poids moléculaire compris entre 300 et 700, et additionné de la phase aqueuse extemporanément, au moment de l'emploi. La phase aqueuse peut alors renfermer en solution un autre principe actif parfaitement soluble dans l'eau. C'est le cas pour les gouttes nasales ou pour les collyres. Il est préférable de dissoudre dans le polyéthylène glycol un principe actif insoluble dans l'eau comme par exemple un agent anti-inflammatoire et de dissoudre dans la phase aqueuse un autre principe actif comme un agent décongestionnant, par exemple la Néosynéphrine ou le Chlorhydrate de Phenylpropanolamine ou comme un agent anti-bactérien par exemple la Chlorhexidine. Le mélange des deux solutés se fera extemporanément et permettra ainsi l'administration simultanée de deux principes actifs d'action complémentaire ou synergique.

10

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

EXEMPLE I

COLLYRE A L'INDOMETACINE

Soluté A

Indométacine	0,4 g
p.Hydrobenzoate de méthyle	0,2 g
Polyéthylène glycol 400	99,4 g

Soluté B

Acide Borique	1,1774 g
Chlorure de sodium	0,2769 g
Borate de sodium	0,09088 g
Eau q.s.p.	100 ml

Les deux solutés sont mélangés. La solution résultante est parfaitement stable 4 mois à température ordinaire.

M

EXEMPLE II

SOLUTE CONCENTRE D'INDOMETACINE

Soluté A

Indométacine	0,0005 g
p -Hydroxybenzoate de méthyle	0,0025 g
Polyéthylène glycol 400	3,85 ml

Le soluté A est réparti en flacons de 5 ml à raison de 1,15 ml par flacon.

Soluté B

Acide borique	0,04533 g
Chlorure de sodium	0,01066 g
Borate de sodium	0,003498 g
Eau q.s.p.	3,85 ml

Le soluté B est réparti en flacons de 5 ml à raison de 3,85 ml de soluté B par flacon. Le soluté A placé à 25° C pendant 5 mois conserve 99,8 p. cent de sa teneur en principe actif.

Le tableau, ci-joint, fournit les données sur la conservation des deux solutés d'Indométacine.

12

Tableau I

Teneur en Indométacine 0,1 et 0,5 %

T = 0 0,1 % === 0,0997 g % en Indométacine

T = 0 0,5 % === 0,498 g % en Indométacine

R = Reconstitué

NR = Non reconstitué

Pas de conservateur

	R (0,1 g %)		N.R (0,5 g %)	
	25°C	40°C	4°C	25°C
1 mois	0,0988	0,0941		
2 mois	0,0946	0,0866		
3 mois	0,0730			
4 mois			0,0968	
5 mois				0,488

EXEMPLE III

SOLUTE DE THEOPHYLLINE

Soluté A

Théophylline	4,50 g
P.Hydroxybenzoate de propyle	0,001 g
Polyéthylène glycol 600	95,5 ml

Soluté B

Phosphate monopotassique	0,68 g
Phosphate disodique	0,71 g
Eau q.s.p.	100 ml

Les deux solutions sont mélangées pour obtenir un soluté de Théophylline à 0,225 g pour 10 ml.

14

EXEMPLE IV.

SOLUTE D'HESPERIDINE

Soluté A

Hespéridine	10	g
Gallate d'isopropyle	0,002	g
Polyéthylène glycol 300	90	ml

Soluté B

Citrate monosodique	0,20	g
Citrate disodique	0,222	g
Arôme citron	0,01	ml
Eau q.s.p.	100	ml

Les solutions A et B sont mélangées pour obtenir un soluté buvable contenant 0,05 g d'Hesperidine par ml.

R e v e n d i c a t i o n s

1. Un procédé de solubilisation des composés organiques hydrophobes caractérisé en ce que l'on dissout en premier lieu ledit principe actif dans un ou plusieurs polyéthylène glycols de poids moléculaire compris entre 300 et 700 puis ajoute à cette solution une solution aqueuse dont le pH a été ajusté.
2. Un procédé selon la revendication 1° dans lequel la phase organique peut être additionnée d'agents de conservation, de stabilisation, ou d'aromatisation, de matières colorantes ou d'agents de sapidité.
3. Un procédé selon la revendication 1° dans lequel la phase aqueuse peut être additionnée d'un agent déterminant le pH, de sels minéraux, d'agents de conservation et/ou d'un autre produit organique ayant une activité pharmacologique.
4. Les compositions pharmaceutiques obtenues selon le procédé de la revendication 1° adaptées à l'usage par voie parentérale, buccale, muqueuse, ou transdermique.
5. Les compositions pharmaceutiques obtenues selon le procédé de la revendication I présentées sous forme de collyres ou de solutés pour l'usage oculaire.

16

6. Les compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications 4° et 5° dans lesquelles la teneur du principe actif hydrophobe est comprise entre 0,1 et 25 %
7. Les compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications 4° et 5° dans lesquelles le principe actif hydrophobe est l'indométacine.
8. Les compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications 4° à 7° dans lesquelles la teneur en indométacine par prise unitaire est comprise entre 0,1 et 1%

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/FR 85/00050

International Application No

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ³ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC IPC. ⁴ : A 61 K 47/00																				
II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Minimum Documentation Searched ⁴</div> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 25%; border-bottom: 1px solid black;">Classification System</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">IPC.⁴:</td> <td style="padding: 5px;">A 61 K -</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are included in the Fields Searched ⁵</div>			Classification System	Classification Symbols	IPC. ⁴ :	A 61 K -														
Classification System	Classification Symbols																			
IPC. ⁴ :	A 61 K -																			
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹⁴ <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; border-bottom: 1px solid black;">Category ⁶</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Citation of Document, ¹⁵ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷</th> <th style="width: 15%; border-bottom: 1px solid black;">Relevant to Claim No. ¹⁸</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">DE, A, 2102889 (ABIC) 12 August 1971, see page 2, lines 3-5; page 5, lines 14-21; page 8, example 3 *</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-4, 6</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">FR, A, 2040194 (VEB ARZNEIMITTELWERK DRESDEN) 22 January 1971, see page 6, example 2</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-4, 6</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">FR, A, 2261011 (CIBA-GEIGY) 12 September 1975, see page 3, lines 8-37; page 4, example 1; claims</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-4, 6</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="padding: 5px;">GB, A, 2069334 (SOLVON) 26 August 1981, see page 3, lines 1-15</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">5, 7, 8</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="padding: 5px;">P. H. List et al. : "Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis", volume 7, part A, 4th edition, 1971, Springer-Verlag, Berlin (DE) see pages 216, 217, "2 ÖAB9 Collyria"</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">5, 7, 8</td> </tr> </table>			Category ⁶	Citation of Document, ¹⁵ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸	X	DE, A, 2102889 (ABIC) 12 August 1971, see page 2, lines 3-5; page 5, lines 14-21; page 8, example 3 *	1-4, 6	X	FR, A, 2040194 (VEB ARZNEIMITTELWERK DRESDEN) 22 January 1971, see page 6, example 2	1-4, 6	X	FR, A, 2261011 (CIBA-GEIGY) 12 September 1975, see page 3, lines 8-37; page 4, example 1; claims	1-4, 6	Y	GB, A, 2069334 (SOLVON) 26 August 1981, see page 3, lines 1-15	5, 7, 8	Y	P. H. List et al. : "Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis", volume 7, part A, 4th edition, 1971, Springer-Verlag, Berlin (DE) see pages 216, 217, "2 ÖAB9 Collyria"	5, 7, 8
Category ⁶	Citation of Document, ¹⁵ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸																		
X	DE, A, 2102889 (ABIC) 12 August 1971, see page 2, lines 3-5; page 5, lines 14-21; page 8, example 3 *	1-4, 6																		
X	FR, A, 2040194 (VEB ARZNEIMITTELWERK DRESDEN) 22 January 1971, see page 6, example 2	1-4, 6																		
X	FR, A, 2261011 (CIBA-GEIGY) 12 September 1975, see page 3, lines 8-37; page 4, example 1; claims	1-4, 6																		
Y	GB, A, 2069334 (SOLVON) 26 August 1981, see page 3, lines 1-15	5, 7, 8																		
Y	P. H. List et al. : "Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis", volume 7, part A, 4th edition, 1971, Springer-Verlag, Berlin (DE) see pages 216, 217, "2 ÖAB9 Collyria"	5, 7, 8																		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>¹⁶ Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>																				
IV. CERTIFICATION <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;"> Date of the Actual Completion of the International Search ¹ 14 June 1985 (14.06.85) </td> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;"> Date of Mailing of this International Search Report ² 02 May 1985 (02.05.85) </td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;"> International Searching Authority ¹ European Patent Office </td> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;"> Signature of Authorized Officer ¹⁰ </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search ¹ 14 June 1985 (14.06.85)	Date of Mailing of this International Search Report ² 02 May 1985 (02.05.85)	International Searching Authority ¹ European Patent Office	Signature of Authorized Officer ¹⁰														
Date of the Actual Completion of the International Search ¹ 14 June 1985 (14.06.85)	Date of Mailing of this International Search Report ² 02 May 1985 (02.05.85)																			
International Searching Authority ¹ European Patent Office	Signature of Authorized Officer ¹⁰																			

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

INTERNATIONAL APPLICATION NO. PCT/FR 85/00050 (SA 9045)

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 24/06/85

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A- 2102889	12/08/71	GB-A- 1290291	27/09/72
FR-A- 2040194	22/01/71	None	
FR-A- 2261011	12/09/75	NL-A- 7501248	21/08/75
		BE-A- 825656	18/08/75
		DE-A- 2506579	21/08/75
		LU-A- 71862	09/12/75
		AU-A- 7830775	19/08/76
		AT-B- 336793	25/05/77
		US-A- 4020162	26/04/77
		GB-A- 1494558	07/12/77
		CA-A- 1052270	10/04/79
		JP-A- 50129724	14/10/75
		SE-B- 434457	30/07/84
GB-A- 2069334	26/08/81	BE-A- 887541	15/06/81
		FR-A, B 2475897	21/08/81
		DE-A, C 3006024	20/08/81
		NL-A- 8100503	16/09/81
		JP-A- 56135413	22/10/81
		SE-A- 8100623	19/08/81
		AT-B- 373148	27/12/83
		CH-A- 645541	15/10/84

For more details about this annex :
see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/FR 85/00050

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) *		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
CIB ⁴ : A 61 K 47/00		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée *		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB ⁴	A 61 K	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté *		
III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie *	Identification des documents cités, ¹¹ avec indication, si nécessaire, des passages pertinents ¹²	N° des revendications visées ¹³
X	DE, A, 2102889 (ABIC) 12 août 1971, voir page 2, lignes 3-5; page 5, lignes 14-21; page 8, exemple 3 *	1-4,6
X	FR, A, 2040194 (VEB ARZNEIMITTELWERK DRESDEN) 22 janvier 1971, voir page 6, exemple 2	1-4,6
X	FR, A, 2261011 (CIBA-GEIGY) 12 septembre 1975, voir page 3, lignes 8-37; page 4, exemple 1; revendications	1-4,6
Y	GB, A, 2069334 (SOLVON) 26 août 1981, voir page 3, lignes 1-15	5,7,8
Y	P.H. List et al.: "Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis", volume 7, part A, 41ème édition, 1971, Springer-Verlag, Berlin (DE) voir pages 216,217, "2.0AB9.Collyria"	5,7,8

<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités: ¹¹</p> <p>« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>« E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>« L » document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>« O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>« P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>« T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>« X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>« Y » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>« & » document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
14 juin 1985	02 IIII 1985	
Administration chargée de la recherche internationale	Signature du fonctionnaire autorisé	
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	G.L.M. Kreydenberg	

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE RELATIF

A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO. PCT/FR 85/00050 (SA 9045)

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche international visé ci-dessus. Lesdits membres sont ceux contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 24/06/85

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevets	Date de publication
DE-A- 2102889	12/08/71	GB-A- 1290291	27/09/72
ER-A- 2040194	22/01/71	Aucun	
ER-A- 2261011	12/09/75	NL-A- 7501248	21/08/75
		BE-A- 825656	18/08/75
		DE-A- 2506579	21/08/75
		LU-A- 71862	09/12/75
		AU-A- 7830775	19/08/76
		AT-B- 336793	25/05/77
		US-A- 4020162	26/04/77
		GB-A- 1494558	07/12/77
		CA-A- 1052270	10/04/79
		JP-A- 50129724	14/10/75
		SE-B- 434457	30/07/84
GB-A- 2069334	26/08/81	BE-A- 887541	15/06/81
		ER-A, B 2475897	21/08/81
		DE-A, C 3006024	20/08/81
		NL-A- 8100503	16/09/81
		JP-A- 56135413	22/10/81
		SE-A- 8100623	19/08/81
		AT-B- 373148	27/12/83
		CH-A- 645541	15/10/84

Pour tout renseignement concernant cette annexe :
voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No. 12/82